Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock
(Direktor: Professor Dr. Curschmann)

Wie weit werden die peripheren physiologischen Schwankungen der Leukocyten von Leber- und Herzblut geteilt?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Elfriede Bauerfeld
approbierte Zahnärztin

Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei, Rostock
1935

Referent: Privat-Dozent Dr. Arthur Jores.

Korreferent: Prof. Dr. Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Für die Anzahl der Leukocyten im Blut ist kein konstanter Wert festzusetzen, sondern eine Durchschnittszahl von 6 000—10 000 Leukocyten pro mm^3 Blut. Diese Zahl ist starken Schwankungen bei demselben Individuum unterworfen. Schon Nasse und Moletschott wiesen als erste auf diese Tatsache hin und brachten diese Erscheinung in Beziehung mit der Nahrungsaufnahme, nach welcher sie die sogenannte Verdauungsleukocytose beobachteten. Doch war dies gewiß zu eng gefaßt, denn schon wenig später erkannte man, daß noch sehr viele andere Momente einen Einfluß auf die Änderung der Leukocytenzahl haben; ja, man kann sagen: nicht nur sämtliche exogenen Faktoren, die irgendwie einen Reiz auf den Organismus ausüben, also besonders mechanische und thermische Einflüsse, sondern auch Reize, die durch den Organismus selbst bedingt sind wie Muskeltätigkeit, psychische Momente, Körperlage und, wie man in neuerer Zeit annimmt, auch hormonale Einflüsse bewirken Variationen in der Zahl der weißen Blutzellen in der Peripherie.

Neben allen Änderungen der Leukocytenzahlen auf Reizwirkungen hin bestehen jedoch auch solche, die mit diesen Faktoren nichts zu tun haben und auch unabhängig sind von Untersuchungsfehlern. Es handelt sich um die sogenannten physiologischen Schwankungen der Leukocyten. Die Kenntnis dieser Schwankungen verdanken wir in der Hauptsache den Untersuchungen von Reinert, Weil, Shaw, Zirm und Bauermeister und hauptsächlich dem amerikanischen Forscher Sabin und seinen Mitarbeitern.

Entnimmt man nämlich in gewissen Zeitabständen aus dem gleichen Gefäßgebiet Blut und zählt die Leukocyten aus, so findet man durchaus nicht immer dieselben Zahlenwerte, sondern erhält nach mehrmaligen Blutabnahmen eine wellenartige Kurve, die abends einen Anstieg und in den frühen Morgenstunden einen Abfall aufweist.

Es liegt nun die Frage auf der Hand, ob die zahlenmäßige Veränderung nur auf Reizwirkungen zurückzuführen ist. Walterhöfer erklärt den Leukocytenanstieg nur mit dem Einstich am Ohr; denn aus technischen Gründen wurden bisher ja stets nur die Leukocyten der Peripherie bestimmt.

Weiter ist es zu prüfen, ob das dauernde Auf und Ab der Leukocytenzahl im peripheren Blut von dem Gesamtblut des Organismus geteilt wird. Findet man also auch im Blute der inneren Organe einen gleichzeitigen Anstieg und Abfall, oder handelt es sich vielleicht nur um eine Änderung der Leukocytenverteilung, d. h. bewirkt ein Absinken in der Peripherie einen gleichzeitigen Anstieg in den Bauchorganen?

Diese letzte Ansicht wird hauptsächlich vertreten von E. F. Müller. Er bringt die zahlenmäßige Änderung der Leukocyten, besonders auch den rapiden Sturz nach intrakutanen Injektionen, in Beziehung mit dem autonomen Nervensystem und sucht die Erklärung dafür in dem Phänomen des „splanchno-peripheren Antagonismus", d. h. einer Erweiterung der Bauchgefäße folgt zwangsläufig eine Verengerung in der Peripherie und umgekehrt. Ferner meint er, daß ein Leukocytenanstieg auf parasympathisch-dilatierenden Impulsen und ein Leukocytensturz auf sympathischen, also gefäßverengernden, Impulsen beruht. Die physiologischen Schwankungen deutet Müller als Symptome verschiedener Innervierungsimpulse. Als Beweis für diese Auffassung führt Müller Versuche an Hunden an, in denen er durch eine Magensonde den Druck in der Magenblase schrieb und fand, daß während der Aktivitätsphasen ein Leukocytensturz in der Peripherie bestand. Dieser Ansicht Müllers stehen Hoff und Waller entgegen, da nach Hopmann eine Vasodilatation nicht unbedingt einen Leukocytenanstieg zur Folge hat und umgekehrt, wie Müller ohne weiteres angenommen hatte.

Eine Bestätigung seiner Behauptung: Leukocytensturz in der Peripherie = Leukocytenanstieg im Abdomen, speziell in der Leber, glaubte Müller durch weitere Versuche an Ratten zu finden. Durch intravenöse Salvarsaninjektionen rief er einen peripheren Abfall der Leukocyten hervor und wollte beweisen, daß die aus der Peripherie ver-

schwundenen Leukocyten sich in der Leber ansammeln. Zwecks Gewinnung des Leberblutes tötete Müller die Ratten durch Luftembolie, eröffnete die Bauchhöhle und entnahm aus der Leber Blut. Er fand nun im Vergleich mit der Leukocytenzahl im Schwanzblut, welches er vor der Tötung entnommen hatte, in der Leber einen höheren Wert der Leukocytenzahl und schloß daraus, den Beweis gefunden zu haben, daß während des Absinkens der Leukocyten in der Peripherie eine Ansammlung in der Leber erfolgt. Diese Beobachtung, die Müller für den spontanen Leukocytensturz nach Injektionen machte, glaubte er auch auf die physiologischen Schwankungen übertragen zu können. Doch erscheint diese Behauptung zweifelhaft, wenn man bedenkt, daß Müller unter vollkommen unphysiologischen Verhältnissen arbeitete. Zunächst ist nicht erwiesen, ob nicht doch nach Tötung durch Luftembolie im Augenblick des Todes eine Verschiebung im Leukocytenbild eintritt; eine solche gibt selbst Müller bei anderen Tötungsarten zu; und zweitens verstreicht von der Entnahme des Schwanzblutes vor der Tötung bis zur Entnahme des Leberblutes nach der Tötung eine geraume Zeit (in den Versuchen, die Müller angegeben hat, durchschnittlich 3 bis 4 Minuten) es ist also nicht gesagt, daß man nach Ablauf dieser Zeit in der Peripherie noch dieselbe Leukozytenzahl vorfindet, oder vielmehr nicht wieder eine Steigerung eingetreten und eine Leukocytenmenge vorhanden ist, die der im Leberblut analog ist.

Wir haben uns deshalb in vorliegender Arbeit bemüht, eine Untersuchungsmethode zu finden, die uns gestattet, unter vollkommen physiologischen Verhältnissen und möglichster Ausschaltung aller Maßnahmen und unbiologischen Vorgänge, die irgendwie einen Reiz auf den Organismus ausüben könnten — wie es doch in allerhöchstem Maße bei der Tötung auftritt — Blut sowohl aus der Leber als auch aus dem Ohr zu entnehmen, d. h. also, wir stellten uns die Aufgabe, dieses beim lebenden Tier zu erreichen. In allen früheren Versuchen wurden ja bisher aus technischen Gründen Leukocytenzählungen nur aus dem Ohrblut vorgenommen; über die Verhältnisse im Abdomen lagen nur Vermutungen vor, der Beweis fehlte. E. F. Müller glaubte ihn durch seine Rattenversuche gefunden zu haben,

doch aus den oben dargelegten Gründen scheint uns seine Untersuchungsmethode einer kritischen Betrachtung nicht standzuhalten.

Wie schon früher erwähnt, interessiert uns in unserer Arbeit in erster Linie, ob die physiologischen Schwankungen, die ja peripher im Ohrblut festgestellt sind, gleichzeitigen Schwankungen im Abdomen entsprechen, d. h. ob einem Wellenberg in der Peripherie ebenfalls ein Wellenberg im Abdomen entspricht und umgekehrt; oder ob die Schwankungskurven entgegengesetzt gerichtet sind, also nur eine Änderung in der Verteilung eintritt, wie E. F. Müller meint.

Es sei nochmals betont, daß sämtliche Versuche natürlich nur am lebenden Tier vorgenommen werden sollten. Verwendet wurden ausgewachsene Kaninchen, die sich für unseren Eingriff am besten eigneten. Die Blutentnahme aus dem Ohr bereitete natürlich keinerlei Schwierigkeiten, sie erfolgte wie bisher durch Anritzen einer Ohrvene mit einer Impflancette. Die Hauptschwierigkeit war die, Blut aus einem Bauchorgan, am besten aus der Leber zu bekommen, ohne die physiologischen Verhältnisse und das biologische Geschehen des Organismus zu beeinflussen. Es bereitete erhebliche Schwierigkeiten, eine einwandfreie Versuchstechnik zu finden und das Suchen nach dieser Methode nahm fast die größte Zeit unserer Arbeit in Anspruch. Eine Eröffnung der Bauchhöhle und anschließende Blutentnahme war von vornherein abzulehnen, weil wir ja durch einen derartigen Eingriff eine sofortige Änderung der Leukocytenzahl und ihre Ansammlung am Orte des Eingriffes hervorrufen würden. Auch wäre eine solche Bauchoperation nicht ohne Narkose zu machen gewesen, und daß die Narkose einen starken Einfluß auf das Leukocytenbild ausübt, ist bekannt.

Zunächst dachten wir an die Verlagerung eines Bauchorganes nach außen, so daß man, nach Ablauf einiger Tage, um den durch die Operation und Narkose hervorgerufenen Reiz abklingen zu lassen, je nach Bedarf Blut entnehmen könnte. Zu diesem Zwecke operierten wir ein Tier in Narkose, lagerten das Netz, welches uns wegen seiner verhältnismäßig großen Blutgefäße am geeignetsten erschien, nach außen, ventrofixierten es und versuchten

durch einen Pelottenverband möglichst jeden Reiz fernzuhalten. Doch trotz aller Kautelen einer sterilen Behandlung stellten sich Schwierigkeiten entgegen, welche uns diese Methode als ungeeignet erscheinen ließen.

Um jede Ungenauigkeit des Resultates zu vermeiden, kamen wir überhaupt davon ab, am Orte der Entnahme irgendeinen Eingriff vorzunehmen, sondern dachten uns den Vorgang derartig, daß wir peripher eine Vene von gutem Durchmesser und möglichst gradliniger Verbindung mit der Leber mittels eines kleinen Schnittes freilegen und dann mit einer Sonde — wir nahmen zu diesem Zweck einen Uretherenkatheter Charière 7 — versuchen in die Leber vorzudringen und zur jeweiligen Zeit Blut entnehmen. Auf diese Weise konnten wir der örtlichen Leukocytose, die natürlich auf den Reiz der kleinen Operation entsteht, entgehen. Für diese Manipulation eignete sich am besten die Vena jugularis, und zwar die rechte Seite, die fast gradlinig mit dem rechten Herzvorhof in Verbindung steht. Nach Passage der vena jugularis, der vena cava superior und des rechten Vorhofes rutscht man ohne weiteres in die vena cava inferior und hat somit eine gradlinige Verbindung mit der Leber. Wir haben uns am toten Tier die Sondenlänge abgemessen, welche nötig ist, um genau an die Stelle der vena cava inferior zu gelangen, in welche die Lebervene einmündet; und zwar war dies der Fall bei der Sondenlänge von 12 cm.

Wir erhielten somit ein Mischblut, das Leberblut enthielt und daher auch die Leukocytenschwankungen in der Leber erkennen lassen mußte. Um einen Fremdkörperreiz der Sonde und somit eine Leukocytenansammlung an ihr zu vermeiden und ebenfalls eine Thrombenbildung nicht aufkommen zu lassen, wurde nach jeder Entnahme die Sonde sofort wieder entfernt, gesäubert, mit Paraffin durchspritzt (um eine Blutgerinnung innerhalb der Sonde zu vermeiden) und zu jeder Blutentnahme neu eingeführt und im Augenblick der richtigen Lage auch sofort entnommen.

Genau zur gleichen Zeit erfolgte auch die Blutentnahme aus dem Ohr, wozu eine Assistenz nötig war. Gerade auf die genau auf die Sekunde ausgeführte, gleichzeitige Blutentnahme legten wir außerordentlichen Wert, da bei der Kleinheit der Versuchstiere die Blutumlaufs-

zeit eine sehr geringe ist und daher schon innerhalb von Sekunden das Blutbild sich verwischen könnte. Nach einiger Übung war die Technik beherrscht; wir hatten mit dieser Methode unsere am Anfang gestellten Bedingungen an die Versuchstechnik vollkommen erfüllt und konnten nun an die eigentlichen Versuche gehen.

Im einzelnen war die Versuchstechnik folgende:

Durch einen kleinen Schnitt wurde die vena jugularis freigelegt, nach oben unterbunden, mit einem feinen Scherchen eingeschnitten und in der oben beschriebenen Weise die einparaffinierte Sonde 12 cm eingeführt. Inzwischen war auch die Ohrvene eingeritzt, so daß das Blut gut floß, und auf die Sekunde gleichzeitig wurde das Blut entnommen; dann die Sonde entfernt und die Vene abgeklemmt. Dies wurde in Abständen von 20 Minuten 5 mal wiederholt. Jedes Tier konnte nur 2—3 mal verwendet werden, da späterhin die Venenwände verklebt waren und schlecht hineinzukommen war. In einigen Fällen wurde der Eingriff auch von der vena femoralis aus vorgenommen, doch eignete sich die Halsvene besser und wurde späterhin immer benutzt. Ausgezählt wurden die Blutkörperchen in der üblichen Weise mit einer Bürkerschen Zählkammer; im Anfang jede Pipette 2 mal, da sich aber nur ganz geringe Abweichungen ergaben, die im Kurventyp absolut keine Rolle spielten (20—30 Leukocyten pro mm^3 Blut), späterhin jede Pipette nur 1 mal.

Aus einer ganzen Reihe von Versuchen gelangten wir zu folgendem Resultat:

Die physiologischen Schwankungen der Leukocyten im Ohrblut werden von denen im Blut der vena cava inferior, welches Leberblut enthält, geteilt. D. h. einem Leukocytenanstieg in der Peripherie entspricht ebenfalls ein Leukocytenanstieg in der Leber. Die Resultate waren eindeutig, nur bei den ersten Versuchen kam es vereinzelt bei einem Leukocytenanstieg in der Peripherie zu einem Leukocytensturz im vena cava-Blut, was aber auf technische Fehler zurückzuführen ist, da uns zunächst die vollkommen gleichzeitige Blutentnahme nicht immer glückte. Aber niemals erhielten wir in einem Versuch bei allen 5 Entnahmen entgegengesetzte Resultate.

Ein besonders typisches Ergebnis sei in Tabellenform wiedergegeben:

Dasselbe Ergebnis als Kurve dargestellt:

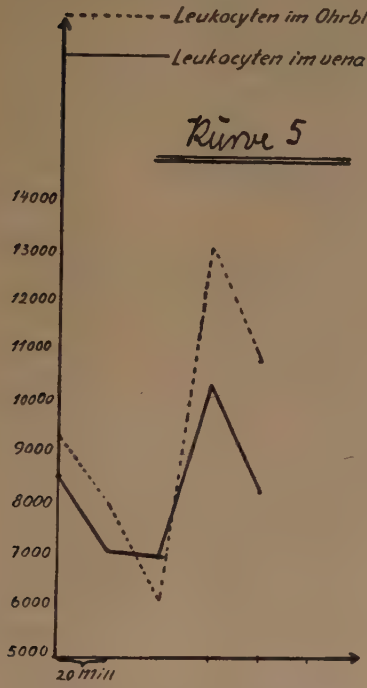

Tabelle 5.

Leukocytenzahl im Ohrblut	Leukocytenzahl im vena cava-Blut
9 400	8 600
8 000	7 100
6 100	7 000
13 100	10 400
10 900	8 300

Alle übrigen Ergebnisse gehen mit dem angegebenen vollkommen analog, abgesehen von Versuch 1 und 2, in denen die Resultate auf Grund von Untersuchungsfehlern nicht ganz so typisch ausgefallen sind.

Es ist aus den Ergebnissen ersichtlich, daß bei fast allen Versuchen in der Peripherie eine größere Differenz zwischen Leukocytenanstieg und Leukocytenabfall besteht als in der Leber. Das ist wohl so zu erklären, daß das Ohrblut den verschiedensten äußeren Einflüssen und Reizen in viel stärkerem Maße ausgesetzt ist als das Leberblut im Innern des Organismus. Die Hauptursache sehen wir darin, daß bei der Blutentnahme aus dem Ohr gewisse

Reizwirkungen nicht zu vermeiden sind. Besonders zu berücksichtigen ist der Einstich mit der Impflancette und das Reiben mit Xylol, um eine bessere Blutung zu erzielen. Diese Faktoren haben gewiß einen störenden Einfluß, doch ist aus den Resultaten ersichtlich, daß die Gleichzeitigkeit der Schwankungen in keiner Weise beeinflußt wird, sondern nur die Ausmaße von Leukocytenanstieg und Leukocytenabfall in der Peripherie größere sind.

Ferner interessierte uns die Frage: wie verhalten sich die Leukocyten im Herzblut, gehen sie mit denen im Ohr- und vena cava-Blut konform oder ist vielleicht ihr Verhalten ein anderes?

Zur Beantwortung dieser Frage machten wir weitere 9 Versuche, in welchen wir neben Blutentnahmen aus Ohr und Leber (vena cava inferior) von einer zweiten Assistenz auch das Herz punktieren ließen, was natürlich die Gleichzeitigkeit der Entnahmen noch etwas erschwerte aber nach einiger Übung gelang. Von diesen 9 Versuchen erhielten wir 5 mal ein eindeutiges Ergebnis, daß sich nämlich die Leukocyten des Herzblutes ebenso verhalten wie die in Ohr und vena cava inf., die Schwankungen also gleichzeitige sind. Niemals erhielten wir ein vollkommen entgegengesetztes Verhalten, jedoch einige Male ein verwischtes Ergebnis, d. h. teils entgegengesetzt, teils gleichzeitig. Dieses 5malige, vollkommen eindeutige Ergebnis scheint uns bei den überaus raschen Variationen der weißen Blutzellen als Beweis zu genügen, daß wir bei allen drei Blutarten: Ohr-, Herz- und vena cava-Blut mit einer Gleichzeitigkeit der physiologischen Schwankungen zu rechnen haben. Zum Schluß sei noch ein Ergebnis in Kurvenform angegeben, welches in sehr typischer Weise diesen Beweis bekräftigt.

(Kurve 14 s. nebenstehende Seite.)

Aus diesen Ergebnissen können wir also die von Müller gefundenen antagonistischen Beziehungen zwischen den Leukocytenzahlen in der Peripherie und denen im Abdomen für die physiologischen Schwankungen nicht bestätigen; vielmehr fanden wir, daß die physiologischen Leukocytenschwankungen vollkommen gleichzeitig von dem Gesamtblut geteilt werden. Unsere Versuchsergebnisse

stimmen mit denen von Glaser und Buschmann überein, die das Kapillarblut des Ohres mit dem Venenblut verglichen. Aus ihren Zahlen ergibt sich auch, daß das Ausmaß der Schwankungen der Leukocytenzahlen im Kapillarblut größer ist als im Venenblut. Im Gegensatz zu unseren Versuchen fanden sie jedoch nur in 70 % der

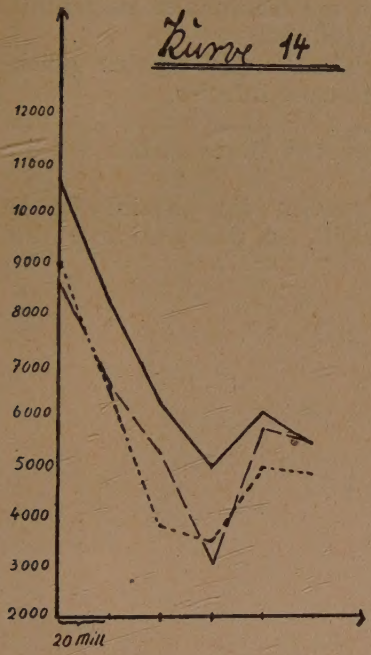

Tabelle 14.

Leukocytenzahl im Ohrblut	Leukocyten im vena cava-Blut	Leukocytenzahl im Herzblut
9 000	10 700	8 700
6 500	8 200	6 600
3 800	6 300	5 300
3 500	5 000	3 200
4 900	6 000	5 800
4 800	5 500	5 400

Fälle diese Änderungen. Shaw vertritt auf Grund einiger Tierversuche ebenfalls die Ansicht, daß alle Organe die Leukocytenschwankungen teilen.

Wir dürfen also aus unseren Versuchen schließen, daß die in der Peripherie festgestellten physiologischen Schwankungen von dem gesamten strömenden Blut geteilt werden, nur ist das Ausmaß der Schwankungen, wie es sich bei Entnahme am Ohr ergibt, größer als in den Venen und Arterien. Die Frage, wodurch diese Schwankungen bedingt sind, ob es eine rhythmische Speicherung und Aus-

schüttung der Leukocyten z. B. in der Milz gibt, oder, wie Doan meint, eine rhythmische Tätigkeit des Knochenmarkes, kann noch nicht entschieden werden.

Zusammenfassung.

Es wurden Untersuchungen über die physiologischen Schwankungen der Leukocyten am Kaninchen ausgeführt. Wir gelangten zu folgenden Resultaten:

1. Die physiologischen Schwankungen werden gleichzeitig geteilt vom Blut der vena cava inferior.
2. Die Differenz zwischen Leukocytenanstieg und Leukocytenabfall ist im peripheren Blute größer als im Blut der vena cava inferior.
3. Auch vom Herzblut werden die physiologischen Schwankungen gleichzeitig geteilt, so daß also alle drei Blutarten konform gehen.

Literaturverzeichnis.

Hoff und Waller: M. med. Woch. 1923, 22.

Hopmann: M. med. Woch. 1923, 9.

Müller, E. F.: Klin. Woch. 1926, 4.

Müller: Klin. Woch. 1926, 16.

Müller: M. med. Woch. 1924, 21.

Moleschott: Wien. med. Klin. 1854.

Sabin: Hopkins Hosp. Rep. 1923.

Sabin, Doan: Bull. Joh. Hopkins Hosp. *37*, 14 (1925).

Walterhöfer: Dtsch. Arch. klin. Med. *153*, 190, 1926.

Weil: Zeitschr. für Tuberk. *30*, 76, 1919.

Zirm und Bauermeister: Zeitschr. klin. Med. *125*, 282, 1933.

Lebenslauf.

Am 11. März 1910 wurde ich als Tochter des Obermusikmeisters Fritz Bauerfeld in Göttingen geboren. Nach 10jährigem Besuch der Lyzeen zu Potsdam, Berlin, Prenzlau und Rostock und nach 4jährigem Besuch der gymnasialen Studienanstalt zu Rostock legte ich am 11. März 1930 die Reifeprüfung ab.

Nach 3 vorklinischen Semestern in Rostock und 4 klinischen Semestern in Freiburg und Rostock bestand ich am 22. Dezember 1933 das zahnmedizinische Staatsexamen. Vom 1. Januar 1934 bis 15. November 1934 war ich in meinem Beruf als Zahnärztin tätig.